

**HETEROCYCLIC COMPOUND DERIVATIVE, PRODUCTION
THEREOF AND RADIOSENSITIZER, ANTIVIRAL AND
ANTICANCER AGENT CONTAINING SAID DERIVATIVE AS ACTIVE
INGREDIENT**

BEST AVAILABLE COPY

Patent number: JP1139596
Publication date: 1989-06-01
Inventor: SUZUKI TOSHIMITSU; others: 03
Applicant: POLA CHEM IND INC
Classification:
- international: C07H19/073; A61K31/70
- european:
Application number: JP19870296841 19871125
Priority number(s):

Abstract of JP1139596

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I (R1 is H or acyl; R2 is H, F, Cl, Br, methyl or nitro).

EXAMPLE: 1-(4',6'-Di-O-acetyl-2',3'-dideoxy-erythro-hex-2'-enopyranosyl)-uracil.

USE: A radiosensitizer or antiviral agent

PREPARATION: A compound expressed by formula II (R3 is acyl) is reacted with a compound expressed by formula III or IV to afford the aimed compound expressed by formula I (group R1 is acyl).

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

⑤ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

③ 公開 平成1年(1989)6月1日

C 07 H 19/073
A 61 K 31/70ADU
ADY

7417-4C

審査請求 未請求 発明の数 6 (全9頁)

⑥ 発明の名称 ヘテロ環化合物誘導体、その製造法並びにこれを有効成分とする放射線増感剤、抗ウイルス剤及び抗癌剤

⑦ 特 願 昭62-296841

⑧ 出 願 昭62(1987)11月25日

⑦ 発 明 者 鈴木 利 光 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社新薬研究所内

⑦ 発 明 者 坂 口 正 一 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社新薬研究所内

⑦ 出 願 人 ポーラ化成工業株式会社 静岡県静岡市弥生町648番地

⑦ 代 理 人 弁理士 有賀 三幸 外2名
最終頁に続く

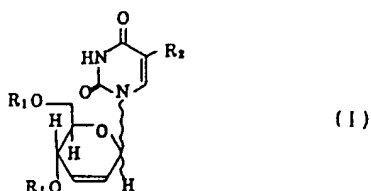
明 細 書

1. 発明の名称

ヘテロ環化合物誘導体、その製造法並びにこれを有効成分とする放射線増感剤、抗ウイルス剤及び抗癌剤

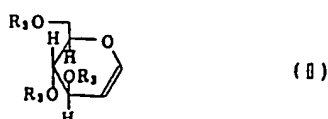
2. 特許請求の範囲

1. 次の一般式(I)

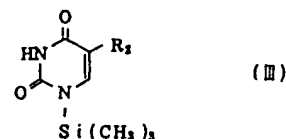


(式中、R₁は水素原子またはアシル基を示し、R₂は水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基またはニトロ基を示す)
で表わされるヘテロ環化合物誘導体。

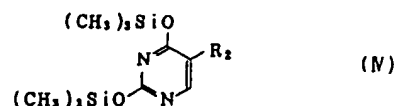
2. 一般式(II)

(式中、R₂はアシル基を示す)

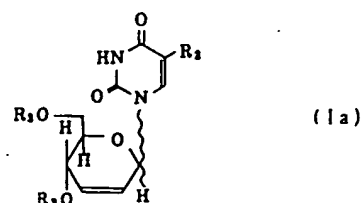
で表わされる化合物に、一般式(III)



(式中、R₂は水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基またはニトロ基を示す)
または一般式(N)

(式中、R₂は前記と同じ)

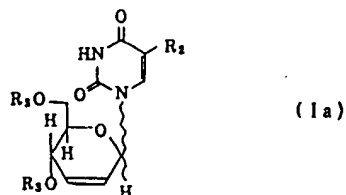
で表わされる化合物を反応せしめることを特徴とする一般式(1a)



(式中、 R_2 及び R_3 は前記と同じ)

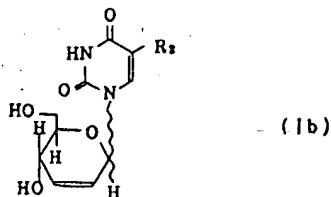
で表わされるヘテロ環化合物誘導体の製造法。

3. 一般式(1a)



(式中、 R_2 は水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基またはニトロ基を示し、 R_3 はアシル基を示す)

で表わされる化合物を脱アシル化することを特徴とする一般式(1b)

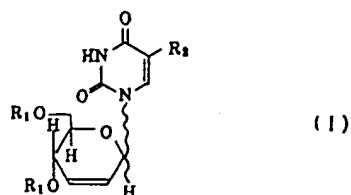


(式中、 R_2 は前記と同じ)

で表わされるヘテロ環化合物誘導体の製造法。

で表わされるヘテロ環化合物誘導体を有効成分とすることを特徴とする抗ウイルス剤。

6. 次の一般式(1)



(式中、 R_1 は水素原子またはアシル基を示し、 R_2 は水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基またはニトロ基を示す)

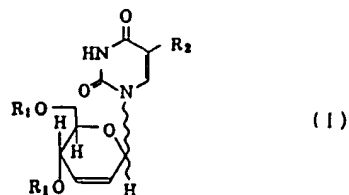
で表わされるヘテロ環化合物誘導体を有効成分とすることを特徴とする抗癌剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は一般式(1)

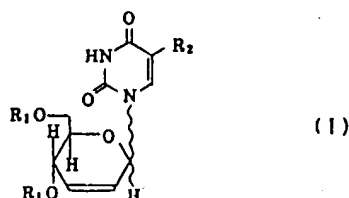
4. 次の一般式(1)



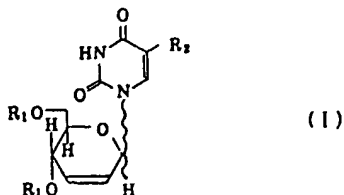
(式中、 R_1 は水素原子またはアシル基を示し、 R_2 は水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基またはニトロ基を示す)

で表わされるヘテロ環化合物誘導体を有効成分とすることを特徴とする放射線増感剤。

5. 次の一般式(1)



(式中、 R_1 は水素原子またはアシル基を示し、 R_2 は水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基またはニトロ基を示す)



(式中、 R_1 は水素原子またはアシル基を示し、 R_2 は水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基またはニトロ基を示す)

で表わされる新規なヘテロ環化合物誘導体、その製造法、当該化合物を有効成分とする放射線増感剤、抗ウイルス剤、抗癌剤に関する。

〔従来の技術及びその問題点〕

癌は現代においても治療が難しく、大きな悩みと経済的損失を社会に与えている。癌の治療は大きく分けて、放射線治療、化学療法、外科的治療の3つから成る。

この中で、癌の放射線治療において最も問題になることは、腫瘍内における低酸素性細胞の存在である。低酸素性細胞は放射線に対する抵抗性が強く、放射線治療における難治や再発の重要な原

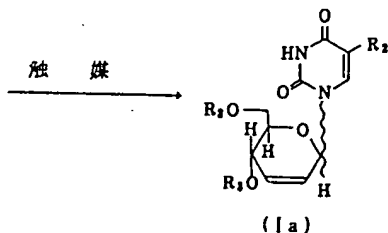
因と考えられている。一方、正常組織内には低酸素性細胞が存在しないため、腫瘍内の低酸素性細胞の放射線感受性を高めることは、癌の放射線治療を行なう上で重要なことである。

また、化学療法において問題になることは化学療法剤の持つ毒性、副作用の大きさである。従つて、化学療法において最も望まれていることは、副作用、毒性の少ない化学療法剤を提供することである。

他方、ATL、B型肝炎、AIDSなどウイルスによる疾病は決定的な治療がなく、これら生命にかかわる疾病は大きな社会的問題である。従つて有効な抗ウイルス剤を開発することには大きな意義がある。

〔問題点を解決するための手段〕

斯かる状況において、本発明者らは放射線治療の際、正常細胞の感受性に変化をおこさず、低酸素性細胞のみを増感させる薬剤、つまり低酸素性細胞放射線増感剤（以下、放射線増感剤という）を提供すべく鋭意研究を行つた結果、前記一般式



（式中、 R_1 は前記と同じ意味を有し、 R_2 はアシル基を示す）

すなわち、本発明化合物（Ia）は、トリ-O-アシル-D-グルカール（II）にウラシルのシリル体である化合物（III）または（IV）を反応せしめることにより製造される。

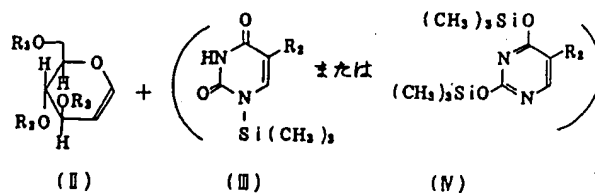
原料の化合物（III）及び（IV）は、ウラシルと過剰のN, O-ビストリメチルシリルアセトアミドとを室温下または加温して攪拌反応させることにより容易に得られ、未反応のシリル化剤を減圧留去すれば、そのまま上記反応に使用することができる。

本反応はトリ-O-アシル-D-グルカール（II）と化合物（III）または（IV）とを、アセトニトリル中

（I）で表わされる化合物が低濃度においても高い増感効果を有し、しかも従来から最大の問題となつていた毒性も低いことを見出した。更にまた、一般式（I）で表わされる化合物についてその薬理作用を検索したところ、これが優れた抗癌活性及び抗ウイルス活性を有することを見出した。

従つて、本発明は、一般式（I）で表わされる新規なヘテロ環化合物誘導体及びその製造法を提供するものである。更に本発明はこれを有効成分として含有する放射線増感剤、抗癌剤及び抗ウイルス剤を提供するものである。

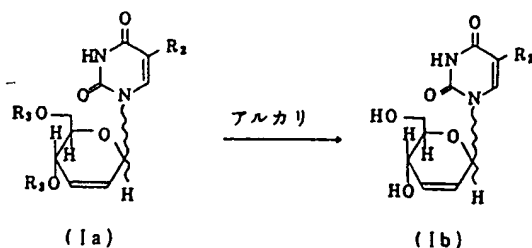
本発明化合物（I）のうち、 R_1 がアシル基である化合物は、例えば次に示す反応式に従つて製造される。



触媒の存在下反応させることにより行なわれる。触媒としては種々のものを使用できるが、例えばパラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリクロル酢酸等のプロトン酸や無水塩化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化第二錫等のルイス酸が用いられる。その中でも無水塩化第二錫は副生成物も少なく最も有効な触媒である。化合物（II）と（III）ないし（IV）の使用割合は任意に定めることができるが、通常は前者を等モルないし小過剰利用するのが良い。反応温度は室温、水冷または水冷が好ましい。反応時間は反応試薬、溶液、温度、反応促進物質等によつて異なるが、通常即時から6時間である。反応終了後、目的物は常法によつて反応液から分離精製される。例えば反応液を抽出し、水洗ののちに濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー等によつて精製すれば、高収率で化合物（Ia）が得られる。

また、一般式（I）中、 R_2 が水素原子である化合物は、例えば次式に示すように、化合物（Ia）を

一般的な脱アシル化反応に付すことにより製造される。



(式中、 R_1 及び R_2 は前記と同じ)

脱アシル化は、例えばナトリウムアルコールを含む無水アルコール中あるいはアンモニアガスを飽和させた無水アルコール中、氷冷下ないしは室温下で一晩処理する方法、または含水アルコール中トリエチルアミン、ピリジン等有機塩基で室温ないしは80℃で加水分解する方法等で行なわれる。アルコールとしてはメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコールなどの低級アルコールが用いられる。

本発明の(1)式の化合物の代表的なものとして

- セ - 2' - エノピラノシル) - ウラシル
- (8) 1 - (2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキセ - 2' - エノピラノシル) - チミン
- (9) 1 - (2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキセ - 2' - エノピラノシル) - 5 - ニトロウラシル
- (10) 1 - (2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキセ - 2' - エノピラノシル) - 5 - プロモウラシル
- (11) 1 - (2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキセ - 2' - エノピラノシル) - 5 - クロロウラシル
- (12) 1 - (2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキセ - 2' - エノピラノシル) - 5 - フルオロウラシル

以下上記(1)~(12)の化合物を化合物1~化合物12として示す。

本発明化合物(1)は後述するように毒性が低く、優れた放射線増感作用、抗癌活性及び抗ウイルス活性を有する。本発明化合物(1)を放射線増感剤

は次のものが例示される。

- (1) 1 - (4', 6' - ジ - O - アセチル - 2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキセ - 2' - エノピラノシル) - ウラシル
- (2) 1 - (4', 6' - ジ - O - アセチル - 2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキセ - 2' - エノピラノシル) - チミン
- (3) 1 - (4', 6' - ジ - O - アセチル - 2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキセ - 2' - エノピラノシル) - 5 - ニトロウラシル
- (4) 1 - (4', 6' - ジ - O - アセチル - 2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキセ - 2' - エノピラノシル) - 5 - プロモウラシル
- (5) 1 - (4', 6' - ジ - O - アセチル - 2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキセ - 2' - エノピラノシル) - 5 - クロロウラシル
- (6) 1 - (4', 6' - ジ - O - アセチル - 2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキセ - 2' - エノピラノシル) - 5 - フルオロウラシル
- (7) 1 - (2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキ

として使用する場合には、放射線照射5分ないしは5時間前に投与するのが好ましく、投与は経口あるいは非経口等によつて行なわれる。剤型としては、賦形剤、安定剤、保存剤、緩衝剤などの適当な添加剤を加えた形で、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、坐剤、または注射剤とする。投与量は、年齢、腫瘍の発生部位、種類、症状等によつて異なるが、通常0.2~5.0g/m²体表が好ましい。

〔作用および効果〕

以下、本発明化合物の急性毒性試験および放射線増感効果、抗癌効果及び抗ウイルス効果に関し、試験例を挙げて説明する。

(1) 急性毒性試験

生後5週のICR系雄性マウスを用い、生理食塩液または10% DMSOを含む生理食塩液に溶解した化合物を静脈内または腹腔内投与し、投与後14日間にわたり観察し、50%致死率(LD₅₀/14)を求めた。その結果は第1表のとおりである。

第1表

化合物	投与方法	投与量(mg/kg)	死亡数/処置数	LD _{50/14} (mg/kg)	一般状態
1	i. p.	1000	0/2	1250	鎮静
		1250	1/2		
		1500	2/2		
2	i. p.	1000	0/2	1125	鎮静
		1250	2/2		
3	i. p.	800	0/2	900	鎮静
		1000	2/2		
4	i. p.	700	0/2	800	投与後一過性の呼吸促進 ののち鎮静
		800	1/2		
		1000	2/2		
5	i. p.	800	0/2	1000	鎮静
		1000	1/2		
		1200	2/2		
6	i. p.	1000	0/2	1200	鎮静
		1200	1/2		
7	i. v.	800	0/2	1000	鎮静
		1000	1/2		
8	i. v.	700	1/2	700	鎮静
		800	2/2		
10	i. v.	800	1/2	800	投与後一過性の呼吸促進
11	i. v.	700	0/2	750	鎮静
		800	2/2		
12	i. v.	800	0/2	850	鎮静
		900	2/2		

(2) 放射線増感効果の試験

インビトロ試験

使用細胞: EMT-6 の single cell

放射線照射: ^{60}Co - γ 線

低酸素処理: 95%窒素 + 5%炭酸ガスの混合ガスを細胞培養液に流す。

細胞生存率判定: コロニー計数法

放射線増感比 (Enhancement Ratio: ER):

$$\text{ER} = \frac{\text{化合物非投与群における一定の生物効果を得るのに必要な放射線量}}{\text{化合物投与群で非投与群と同一生物効果を得るのに必要な放射線量}}$$

上記の条件で得た結果は第2表のとおりである。尚、投与濃度としては 1.0mM のものを示した。

第2表

化合物	ER
1	1.05
2	1.03
3	1.50
4	1.03
5	1.04
6	1.15
7	1.03
8	1.02
9	1.31
10	1.05
11	1.02
12	1.10

以下余白

(3) 抗癌効果の試験

使用動物: 5×10^5 のエーリツヒ腹水癌を腹腔内に移植した5週令の I. C. R.

マウス

方法: エーリツヒ腹水癌を移植後1日に、(1)

で求めたLD₅₀/14の1/10量を腹腔内注射後生存日数を数えた。例数としては1群5匹とし、化合物投与群の他に実験対照群をもうけた。被検物質を溶解するベヒクルとしては生理食塩水を用いた。実験対照群には生理食塩水のみを0.5 ml投与した。

結果を第3表に示す。

第3表

化合物	生存日数	平均生存日数	S. D.
7	22, 23, 26, 22, 24	23.4	1.67
8	24, 28, 29, 21, 20	24.4	4.07
9	28, 21, 29, 25, 20	24.6	4.04
10	19, 23, 25, 20, 22	21.8	2.39
11	21, 23, 20, 21, 22	21.4	1.14
12	28, 31, 24, 30, 21	26.8	4.20
対照群	20, 19, 18, 19, 19	19.0	0.70

(4) 抗ウイルス効果の試験

使用ウイルス：Herpes simplex virus type I

第4表

化合物	100 μg/ml	50 μg/ml	10 μg/ml	5 μg/ml	1 μg/ml
7	1	0	0	0	0
8	1	0	0	0	0
9	2	1	1	1	0
10	1	1	0	0	0
11	1	1	0	0	0
12	2	1	0	0	0

DMSO cont. : 0

〔実施例〕

次に実施例を挙げて説明する。

実施例1

1 - (4', 6' - ジ - O - アセチル - 2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキセ - 2' - エノピラノシル) - ウラシル：化合物1

ウラシル1.2 gにピストリメチルシリルアセトアミド(以下BSAと略す)60 mlを反応させ、過剰のBSAを真空ポンプにて減圧留去する。これに脱水したアセトニトリル300 mlを加えて溶

使用細胞：Vero (Monkey kidney cell)

培地：2% FBS MEM

方法：Vero細胞を 2×10^5 /mlに調整し、

37℃、5% CO₂で1日間培養して単層とする。これをPBSで希釈したHSVを感染させる。化合物(1)をDMSOに溶解し、2% FBS MEMで100 μg/ml、50 μg/ml、10 μg/ml、5 μg/ml、1 μg/mlに調整して薬剤液とする。上記培養細胞に各薬剤液を加え、37℃でCO₂インキュベーターで1日培養する。顕微鏡で細胞変性効果を観察し、クリスタル紫で染色しスコア化する。コントロールはDMSOを用いた。

(判定基準) 0：殆んど細胞が死んでいる。

1：薬剤の効果は見られるが、死んでいる細胞もある。

2：正常

結果を第4表に示す。

解し、これに更にトリ - O - アセチルグルカール27.2 gを加え、一様に溶解した後、無水塩化第二スズ5 mlを滴下し反応させる。反応液より溶媒を減圧留去し、酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を水洗した後溶剤を減圧留去し、このものをシリカゲルにて精製する。当該フラクションから溶剤を減圧留去すると、化合物1 25.1 g(収率77.5%)が白色アモルファスとして得られた。

M. S. (m/e) : 324 (M+)

I. R. (cm⁻¹) : 1745 (COCH₃), 1705 (CO), 1689 (CO)

NMR (δ CDCCl₃) : 2.1 (d) (6H, CH₃CO×2), 3.9~4.3 (m) (3H, H_{5'}, H_{6'}), 5.3~5.4 (m) (1H, H_{4'}), 5.8 (m) (2H, H₃, H_{3'}), 6.20 (m) (1H, H_{2'}), 6.60 (m) (1H, H_{1'}), 7.2 (d) (1H, H₈), 9.85 (s) (1H, NH)

実施例2

1 - (4', 6' - ジ - O - アセチル - 2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキセ - 2' - エノピラノシル) - テミン：化合物2

実施例1に準じた方法により、チミンとトリ-
O-アセチルグルカールより標記化合物が収率
81.4%で白色アモルファスとして得られた。

M.S. (m/e): 338 (M+)

I.R. (cm^{-1}): 1738 (COCH₃), 1687 (CO)

NMR (δCDCl_3): 1.95 (s) (3H, CH₃), 2.1 (d)
(6H, CH₃CO \times 2), 4.0~4.35 (m) (3H, H_{5'}, H_{6'}),
5.4 (d) (1H, H_{4'}), 5.8 (d) (1H, H_{2'}), 6.15 (d)
(1H, H_{3'}), 6.55 (s) (1H, H_{1'}), 7.0 (s) (1H,
H₈), 9.60 (s) (1H, NH)

実施例3

1 - (4', 6'-ジ-O-アセチル-2', 3'-ジ
デオキシ-エリスロ-ヘキセ-2'-エノピラノ
シル)-5-ニトロウラシル: 化合物3

実施例1に準じた方法により、5-ニトロウラ
シルとトリ-O-アセチルグルカールより、標記
化合物が収率78.3%で、淡黄色アモルファスと
して得られた。

M.S. (m/e): 369 (M+)

I.R. (cm^{-1}): 1742 (COCH₃), 1730 (CO),

H_{4'}), 5.60~6.00 (m) (1H, H_{3'}), 6.00~6.30 (m)
(1H, H_{2'}), 6.30~6.70 (m) (1H, H_{1'}), 7.5 (s)
(1H, H₈), 9.9 (bs) (1H, NH)

実施例5

1 - (4', 6'-ジ-O-アセチル-2', 3'-ジ
デオキシ-エリスロ-ヘキセ-2'-エノピラノ
シル)-5-クロロウラシル: 化合物5

実施例1に準じた方法により5-クロロウラシ
ルとトリ-O-アセチルグルカールより標記化合
物が白色アモルファスとして収率76.3%で得ら
れた。

M.S. (m/e): 258 (M-1)

I.R. (cm^{-1}): 1740 (CH₃CO), 1700, 1690
(CO)

NMR (δCDCl_3): 2.05 (d) (6H, CH₃CO \times 2), 3.9
~4.35 (m) (3H, H_{6'}, H_{5'}), 5.25~5.55 (m) (1H,
H_{4'}), 5.65~6.00 (m) (1H, H_{3'}), 6.05~6.30 (m)
(1H, H_{2'}), 6.30~6.55 (m) (1H, H_{1'}), 7.35 (s)
(1H, H₈), 9.9 (bs) (1H, NH)

実施例6

1690 (CO), 1515 (NO₂),

1470 (NO₂)

NMR (δCDCl_3): 2.15 (d) (6H, CH₃CO \times 2), 3.9~
4.4 (m) (3H, H_{5'}, H_{6'}), 5.2~5.5 (m) (1H, H_{4'}),
5.6~6.0 (1H, H_{3'}), 6.0~6.3 (m) (1H, H_{2'}), 6.3
~6.5 (m) (1H, H_{1'}), 8.60 (m) (1H, H₈), 10.0
~10.5 (bs) (1H, NH)

実施例4

1 - (4', 6'-ジ-O-アセチル-2', 3'-ジ
デオキシ-エリスロ-ヘキセ-2'-エノピラノ
シル)-5-ブロモウラシル: 化合物4

実施例1に準じた方法により、5-ブロモウラ
シルとトリ-O-アセチルグルカールより標記化
合物が収率75.4%で白色アモルファスとして得
られた。

M.S. (m/e): 402 (M-1)

I.R. (cm^{-1}): 1740 (CH₃CO), 1700, 1690
(CO)

NMR (δCDCl_3): 2.05 (d) (6H, CH₃CO \times 2), 3.95
~4.30 (m) (3H, H_{6'}, H_{5'}), 5.15~5.60 (m) (1H,

1 - (4', 6'-ジ-O-アセチル-2', 3'-ジ
デオキシ-エリスロ-ヘキセ-2'-エノピラノ
シル)-5-フルオロウラシル: 化合物6

実施例1に準じた方法により、5-フルオロウ
ラシルとトリ-O-アセチルグルカールより標記
化合物が収率72.6%で白色アモルファスとして
得られた。

M.S. (m/e): 341 (M-1)

I.R. (cm^{-1}): 1740 (COCH₃), 1700, 1690
(CO)

NMR (δCDCl_3): 2.10 (d) (6H, CH₃CO \times 2), 3.9~
4.4 (m) (3H, H_{6'}, H_{5'}), 5.2~5.6 (m) (1H, H_{4'})
5.8~6.3 (m) (1H, H_{2'}), 6.3~6.7 (m) (2H, H_{3'},
H_{1'}), 8.65, 8.90 (d) (1H, H₈), 9.90 (bs)
(1H, NH)

実施例7

1 - (2', 3'-ジデオキシ-エリスロ-ヘキセ
-2'-エノピラノシル)-ウラシル: 化合物7

化合物1を16.2%秤量し、200mlの充分脱
水したメタノールに溶解し、これに攪拌しながら

10%ナトリウムエトキシドメタノール溶液を滴下し、pHを10.0に調整した。1時間室温で攪拌を続けたのち、 H^+ タイプイオン交換樹脂を加え中和した。樹脂を戸過により除去し、溶剤を減圧留去し、これを分取用高速液体クロマトグラフィーにより精製し、標記化合物9.4% (収率78.3%)を白色アモルファスとして得た。

M. S. (m/e): 241 (M+1)

I. R. (cm^{-1}): 3460 (OH), 1695 (CO)

NMR [δ DMSO(d_6)]: 3.2~4.3 (m) (4H, H_4' , H_5' , H_6'), 4.3~4.9 (m) (1H, OH_4'), 4.9~5.4 (m) (1H, OH_4'), 5.5~5.9 (m) (2H, H_5 , H_3'), 6.0~6.15 (m) (1H, H_2'), 6.2~6.4 (m) (1H, H_1'), 7.3, 7.4 (d) (1H, H_6), 10.9 (bs) (1H, NH)

実施例 8

1 - (2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキセ - 2' - エノピラノシル) チミン: 化合物 8

化合物 2 を実施例 7 に準じた方法で処理し、標記化合物を収率 74.7% で白色アモルファスとして得た。

実施例 10

1 - (2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキセ - 2' - エノピラノシル) - 5 - プロモウラシル: 化合物 10

化合物 4 を実施例 7 に準じた方法で処理し、標記化合物を収率 53.1% で黄色アモルファスとして得た。

M. S. (m/e): 319 (M+)

I. R. (cm^{-1}): 3445 (-OH), 1690 (CO)

NMR [δ DMSO(d_6)]: 3.1~3.7 (m) (4H, H_4' , H_5' , H_6'), 3.9~4.2 (bs) (1H, OH_4'), 4.4~4.8 (bs) (1H, OH_4'), 5.5~5.8 (m) (1H, H_3'), 5.9~6.3 (m) (2H, H_2' , H_1'), 7.65 (s) (1H, H_6), 10.5~11.3 (bs) (1H, NH)

実施例 11

1 - (2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキセ - 2' - エノピラノシル) - 5 - クロロウラシル: 化合物 11

化合物 5 を実施例 7 に準じた方法で処理し、標記化合物を収率 38.9% で黄色アモルファスとし

M. S. (m/e): 255 (M+1)

I. R. (cm^{-1}): 3460 (OH), 1695 (OH)

NMR [δ DMSO(d_6)]: 1.75 (s) (3H, CH_3), 3.0~4.0 (m) (6H, OH_4' , OH_4' , H_5' , H_6' , H_4'), 5.4~5.9 (m) (1H, H_3'), 5.9~6.4 (m) (2H, H_1' , H_2'), 7.45 (s) (1H, H_6), 10.5 (bs) (1H, NH)

実施例 9

1 - (2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキセ - 2' - エノピラノシル) - 5 - ニトウラシル: 化合物 9

化合物 3 を実施例 7 に準じた方法で処理し、標記化合物を収率 51.4% で黄色粘ちよう液体として得た。

M. S. (m/e): 286 (M+1)

I. R. (cm^{-1}): 3450 (OH), 1710 (CO), 1520 (NO_2)

NMR [δ DMSO(d_6)]: 3.2~4.1 (m) (6H, OH_4' , OH_4' , H_4' , H_5' , H_6'), 5.8~6.1 (m) (1H, H_3'), 6.1~6.4 (m) (1H, H_2'), 7.5 (s) (1H, H_1'), 8.85 (s) (1H, H_6), 11.2 (bs) (1H, NH)

M. S. (m/e): 276

I. R. (cm^{-1}): 3450 (OH), 1690 (CO)

NMR [δ DMSO(d_6)]: 3.2~3.7 (m) (4H, H_4' , H_5' , H_6'), 3.8~4.2 (m) (1H, OH_4'), 4.4~4.9 (m) (1H, OH_4'), 5.5~5.9 (m) (1H, H_3'), 5.9~6.35 (m) (2H, H_2' , H_1'), 7.6 (s) (1H, H_6), 10.5~11.3 (bs) (1H, NH)

実施例 12

1 - (2', 3' - ジデオキシ - エリスロ - ヘキセ - 2' - エノピラノシル) - 5 - フルオロウラシル: 化合物 12

化合物 6 を実施例 7 に準じて処理し、標記化合物を収率 55.9% で淡黄色アモルファスとして得た。

M. S. (m/e): 258

I. R. (cm^{-1}): 3450 (OH), 1690 (CO)

NMR [δ DMSO(d_6)]: 3.2~3.6 (m) (4H, H_4' , H_5' , H_6'), 3.8~4.3 (m) (2H, OH_4' , OH_4'), 5.4~5.8 (m) (1H, H_3'), 5.9~6.3 (m) (2H, H_2' , H_1'),

7.55, 7.65(d)(1H, H_a), 8.2~8.5(bs)(1H,
NH)

以上

出願人 ポーラ化成工業株式会社

代理人 弁理士 有賀三幸

弁理士 高野登志雄

弁理士 小野信夫

第1頁の続き

⑦発明者	宮田	善之	神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会 社新薬研究所内
⑧発明者	母里	知之	神奈川県横浜市保土ヶ谷区狩場町164-33 グリーンヒル ズ横浜E608

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.